

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011425636

WPI Acc No: 1997-403543/ 199738

XRAM Acc No: C97-130340

**New substituted oxazolidinone compounds - useful as broad spectrum  
antibacterial agents against e.g. gram positive bacteria and Haemophilus  
influenzae, have reduced toxicity**

Patent Assignee: BAYER AG (FARB ); CHANGZHOU NO 4 PHARM PLANT (CHAN-N)

Inventor: BARTEL S; ENDERMANN R; GUARNIERI W; HAEBICH D; KROLL H; RIEDL B;

RUPPELT M; STOLLE A; RIEDL B; KROLL H P; HABICH D

Number of Countries: 038 Number of Patents: 021

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
DE 19604223	A1	19970807	DE 1004223	A	19960206	199738	B
EP 789025	A1	19970813	EP 97101509	A	19970131	199738	
CZ 9700340	A3	19970813	CZ 97340	A	19970205	199739	
AU 9712516	A	19970814	AU 9712516	A	19970204	199741	
NO 9700511	A	19970807	NO 97511	A	19970205	199742	
SK 9700158	A3	19971007	SK 97158	A	19970205	199749	
ZA 9700927	A	19971029	ZA 97927	A	19970205	199749	
CA 2196862	A	19970807	CA 2196862	A	19970205	199750	
JP 9316073	A	19971209	JP 9736908	A	19970206	199808	
SG 50791	A1	19980720	SG 97259	A	19970205	199838	
KR 97061888	A	19970912	KR 973610	A	19970205	199839	
US 5792765	A	19980811	US 97794034	A	19970203	199839	
HU 9700358	A2	19980728	HU 97358	A	19970205	199842	
BR 9700885	A	19981027	BR 97885	A	19970205	199848	
NZ 314179	A	19981223	NZ 314179	A	19970203	199906	
TW 350845	A	19990121	TW 97101259	A	19970204	199926	
MX 9700886	A1	19980401	MX 97886	A	19970204	200004	
EP 789025	B1	20010404	EP 97101509	A	19970131	200120	
DE 59703261	G	20010510	DE 503261	A	19970131	200128	
			EP 97101509	A	19970131		
CN 1160051	A	19970924	CN 97101879	A	19970206	200143	
ES 2157027	T3	20010801	EP 97101509	A	19970131	200149	

Priority Applications (No Type Date): DE 1004223 A 19960206

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

DE 19604223	A1	33	C07D-413/04		
-------------	----	----	-------------	--	--

EP 789025	A1	G	C07D-413/14		
-----------	----	---	-------------	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT

LU LV MC NL PT RO SE SI

CZ 9700340	A3	C07D-417/04
------------	----	-------------

AU 9712516	A	C07D-413/04
------------	---	-------------

NO 9700511	A	C07D-413/04
------------	---	-------------

SK 9700158	A3	C07D-263/20
------------	----	-------------

ZA 9700927	A	81 C07D-000/00
------------	---	----------------

CA 2196862	A	C07D-413/14
------------	---	-------------

JP 9316073	A	38 C07D-413/04
------------	---	----------------

SG 50791	A1	C07D-413/14
----------	----	-------------

KR 97061888	A	C07D-403/04
-------------	---	-------------

US 5792765	A	A61K-031/42
------------	---	-------------

HU 9700358	A2	C07D-413/04
------------	----	-------------

BR 9700885	A	C07D-413/14
------------	---	-------------

NZ 314179	A	C07D-413/04
-----------	---	-------------

TW 350845	A	C07D-413/00
-----------	---	-------------

MX 9700886	A1	C07D-413/14
------------	----	-------------

EP 789025 B1 G C07D-413/14  
 Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT  
 LU LV MC NL PT RO SE SI  
 DE 59703261 G C07D-413/14 Based on patent EP 789025  
 CN 1160051 A C07D-417/14  
 ES 2157027 T3 C07D-413/14 Based on patent EP 789025

Abstract (Basic): DE 19604223 A

Substituted oxazolidinone compounds of formula (I) and their salts are new. A = 6-membered aromatic heterocycle (containing at least one N and which is linked via C), a 6-membered, bi- or tricyclic aromatic heterocycle (containing at least one N and which is linked via C), beta-carbolin-3-yl, indoliziny (linked via the 6-membered ring), or a 5-membered aromatic heterocycle (containing up to 3 N, O and/or S, which may also be fused to a benzene or naphthalene ring, and which is linked via C), all of these cyclic groups being optionally substituted by (a) 1-3 COOH, halo, CN, mercapto, CHO, pyridyl, phenyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, TO, T', TS or Ac, or (b) T or 2-6C alkenyl (themselves optionally substituted by phenyl); or a group of formula (i)-(iv): R<sub>3</sub>-R<sub>7</sub> = H, COOH, halo, CN, CHO, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, T or CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>; R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> = H, 1-4C alkyl or phenyl; R<sub>2</sub>, R<sub>8</sub>-R<sub>12</sub> = H, 3-6C cycloalkylcarbonyl, 3-6C cycloalkyl, T', or 1-10C alkyl (optionally substituted by CN, CF<sub>3</sub>, halo, phenyl, OH, COOH, T', 6-10C aryl, 3-6C cycloalkyl, (CO)cNR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>R<sub>20</sub>NSO<sub>2</sub> or R<sub>21</sub>S(O)d); c = 0 or 1; R<sub>15</sub>-R<sub>17</sub> = H, 1-4C alkyl or phenyl; or together with the nitrogen atom, these groups form a 5-6 membered saturated heterocycle which optionally contains a further N, O or S heteroatom, and which is optionally substituted on C or N by 1-3C alkyl or 1-3C acyl; R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> = H, 1-4C alkyl or phenyl; d = 0-2; R<sub>18</sub>, R<sub>21</sub> = 1-4C alkyl, benzyl, phenyl, tolyl, or 1-6C acyl (optionally substituted by CF<sub>3</sub>, CC<sub>13</sub> or OR<sub>22</sub>); R<sub>22</sub> = H, T (optionally substituted by aryl containing up to 10C), or (CO)eNR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>25</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>R<sub>28</sub>NSO<sub>2</sub> or R<sub>29</sub>-S(O)f; e = 0 or 1; R<sub>23</sub>-R<sub>25</sub> = as R<sub>15</sub>-R<sub>17</sub>; R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub> = H, 1-4C alkyl or phenyl; f = 0-2; R<sub>26</sub>, R<sub>29</sub> = as R<sub>18</sub>, R<sub>21</sub>; D = O or S(O)g; g = 0-2; E, L = O or S; G, M, T, Q = O, S or NR<sub>30</sub>; R<sub>30</sub> = H or 1-5C alkyl; a, b = 1 or 2; R<sub>1</sub> = C(=S)R<sub>31</sub>, C(=NR<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>, C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>OR<sub>34</sub>, CN, a group Q or C(R<sub>36</sub>)=C(R<sub>35</sub>)NO<sub>2</sub>: R<sub>31</sub> = 1-7C alkyl, 3-6C cycloalkyl, phenyl or NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>; R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub> = H, 1-4C alkyl or phenyl; R<sub>32</sub> = H, CN, 3-6C cycloalkyl, phenyl or 1-7C alkyl; R<sub>33</sub> = H, 1-7C alkyl, phenyl, 3-6C cycloalkyl, or NR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>; R<sub>40</sub>, R<sub>41</sub> = H, 1-4C alkyl or phenyl; h = 1-4; R<sub>34</sub> = T or benzyl; R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub> = H or T; Q = a 5-7 membered, saturated, partially unsaturated, or unsaturated heterocycle, containing up to 3 heteroatoms (selected from N, O and/or S) and which is optionally substituted on C or N by benzyl, halo or 1-5C alkyl; T = 1-6C alkyl; T' = 1-6C alkoxy carbonyl; and Ac = 1-6C acyl.

USE - (I) are broad spectrum antibacterial agents. (I) are especially useful against gram-positive bacteria, mycobacteria (including fast growing anaerobic mycobacteria), mycoplasma and Haemophilus influenzae. (I) may therefore be used in both human and veterinary medicine for prophylaxis and treatment of local and systemic infections of bacterial origin.

ADVANTAGE - (I) are of low toxicity.

Dwg.0/0



B36

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 196 04 223 A 1

⑤1 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
C 07 D 413/04

C 07 D 413/14  
C 07 D 417/14  
C 07 D 417/04  
C 07 F 9/6584  
A 61 K 31/42  
A 61 K 31/425  
A 61 K 31/44  
A 61 K 31/50

②1 Aktenzeichen: 196 04 223.2  
②2 Anmeldetag: 6. 2. 96  
②3 Offenlegungstag: 7. 8. 97

DE 196 04 223 A 1

// C07M 9:00 (C07D 413/14,283:20,213:24,333:36) (C07D 417/04,283:20,277:74)C07D 215/12,237/08,261/08,231/12,  
235/24,307/79,521/00,471/04 (A61K 31/42,31:425,31:44,31:50)

⑦1 Anmelder:

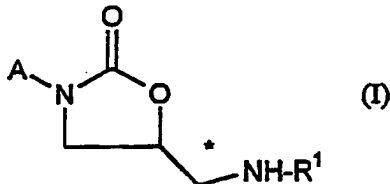
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦2 Erfinder:

Riedl, Bernd, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Häbich,  
Dieter, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Stolle, Andreas,  
Dr., 42115 Wuppertal, DE; Ruppelt, Martin, Dr., 42115  
Wuppertal, DE; Bartel, Stefan, Dr., 51465 Bergisch  
Gladbach, DE; Guarnieri, Walter, Dr., 53909 Zülpich,  
DE; Endermann, Rainer, Dr., 42113 Wuppertal, DE;  
Kroll, Hein-Peter, Dr., 42115 Wuppertal, DE

⑤4 Neue substituierte Oxazolidinone

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Oxa-  
zolidinone der allgemeinen Formel (I)



In welcher die Substituenten die in der Beschreibung  
engegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstel-  
lung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als  
antibakterielle Arzneimittel.

DE 196 04 223 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 08. 97 702 032/432

32/30

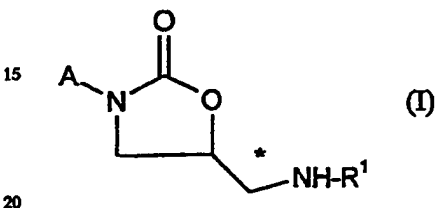
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

5 Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner sind in der EP 609 491 und EP 657 440 Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase inhibitorischen Wirkung und in der EP 645 376 mit Wirkung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



in welcher

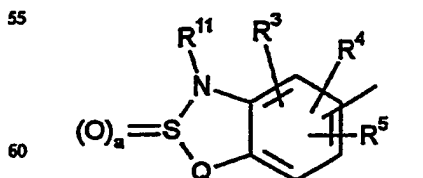
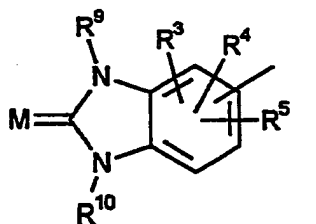
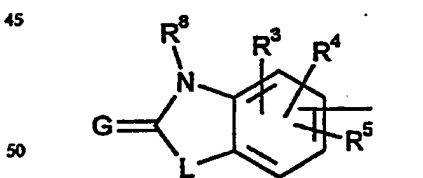
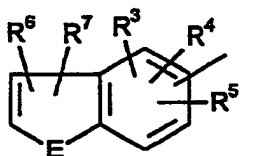
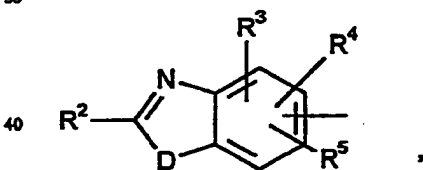
A für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der zusätzlich einen annelierten Benzol- oder Naphthylring

25 besitzen kann, oder

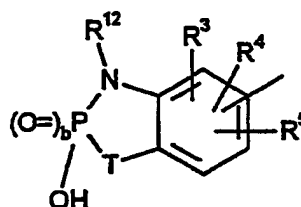
für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit mindestens einem Stickstoffatom steht, oder für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen, jeweils 6-gliedrigen, bi- oder tricyclischen aromatischen Rest mit mindestens einem stickstoffhaltigen Ring steht, oder

30 für  $\beta$ -Carbolin-3-yl oder für über den 6-Ring direkt gebundenes Indolizinyll steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls jeweils bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Halogen, Cyano, Mercapto, Formyl, Pyridyl, Phenyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, die ihrerseits durch Phenyl substituiert sein können, oder

für einen Rest der Formel



oder



steht, worin

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Carboxy, Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> stehen,

worin

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyano, Trifluormethyl, Halogen, Phenyl, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_c-NR^{15}R^{16}$ ,  $R^{17}-N-SO_2-R^{18}$ ,  $R^{19}R^{20}-N-SO_2-$  oder  $R^{21}-S(O)_d$  substituiert ist, 5

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom aus der Serie N, S und/oder O bilden, der seinerseits gegebenenfalls, auch an einem weiteren Stickstoffatom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, 10

R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

d eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder TolyI bedeuten, 20

oder

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls Trifluormethyl, Trichlormethyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{22}$  substituiert ist,

worin

R<sup>22</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Aryl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, 25

oder

eine Gruppe der Formel  $(CO)_e-NR^{23}R^{24}$ ,  $-NR^{25}-SO_2R^{26}$ ,  $R^{27}R^{28}-NSO_2-$  oder  $R^{29}-S(O)_f$  bedeuten, 30

worin

e die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung von R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

f die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, 35

R<sup>26</sup> und R<sup>29</sup> die jeweils oben angegebene Bedeutungen von R<sup>18</sup> und R<sup>21</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

D ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel  $-S(O)_g$  bedeutet,

worin

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, 40

E und L gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom bedeuten,

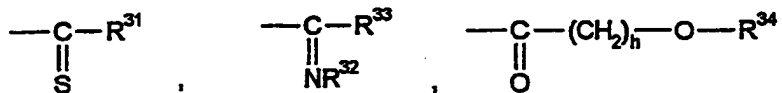
G, M, T und Q gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{30}$  bedeuten,

worin

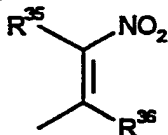
R<sup>30</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, 45

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel



oder



steht, worin

R<sup>31</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{38}R^{39}$  bedeutet, 50

worin

R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R<sup>32</sup> Wasserstoff, Cyano, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes 55

Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>33</sup> Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel —NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup> bedeutet,

worin

- 5 R<sup>40</sup> und R<sup>41</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R<sup>34</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R<sup>35</sup> und R<sup>36</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- 10 oder

R<sup>1</sup> für Cyano oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls auch über eine N-Funktion, bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Benzyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

- 15 und deren Salze.

Physiologisch unbedenkliche Salze der substituierten Oxazolidinone können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

- 20 Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

- 25 Als Salze können außerdem Reaktionsprodukte mit C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylhalogeniden, insbesondere mit C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyljodide fungieren.

Heterocyclus steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Bevorzugt werden genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl.

- 30 Dazu gehören auch über N-gebundene, 5- bis 6-gliedrige gesättigte Heterocyclen, die außerdem als Heteroatome bis zu 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten können, wie beispielsweise Piperidyl, Morpholinyl oder Piperazin oder Pyrrolidinyl. Besonders bevorzugt sind Piperidyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

- Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert-Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Acetyl, tert. Butyldimethylsilyl oder Tetrahydropyranyl.

- 40 Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.

- 45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

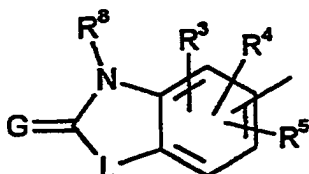
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für jeweils über ein Kohlenstoffatom gebundenes Chinolyl, Benzothiophen, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Pyridyl, Pyridazyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Pyridyl, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, oder für einen Rest der Formel

- 60

- 65



steht, worin

G ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

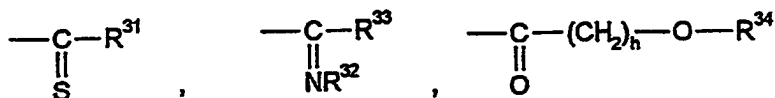
L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R<sup>8</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeuten,

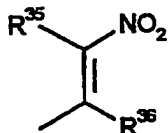
R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel

5



10

oder



15

20

steht, worin

R<sup>31</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder eine Gruppe der Formel  $\text{---NR}^{35}\text{R}^{39}$  bedeutet,

25

worin

R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

R<sup>32</sup> Wasserstoff, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>33</sup> Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder eine Gruppe der Formel  $\text{---NR}^{40}\text{R}^{41}$  bedeutet,

30

worin

R<sup>40</sup> und R<sup>41</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R<sup>34</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R<sup>35</sup> und R<sup>36</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

35

oder

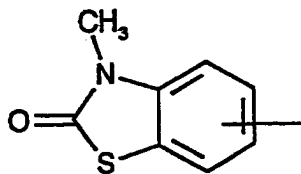
R<sup>1</sup> für Cyano oder für Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl oder Pyrazolyl steht, die gegebenenfalls, auch über eine N-Funktion, bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Benzyl, Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, und deren Salze.

40

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für jeweils über ein Kohlenstoffatom gebundenes Chinolyl, Benzothiophen, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Pyridyl, Pyridazolyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Pyridyl, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, oder für einen Rest der Formel

50



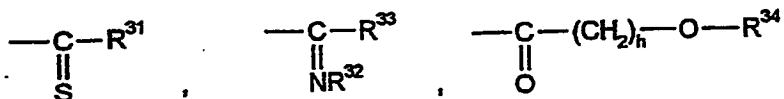
55

steht,

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel

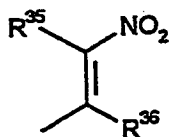
60

65



5

10 oder



15 steht, worin

$\text{R}^{31}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder eine Gruppe der Formel  $\text{---NR}^{38}\text{R}^{39}$  bedeutet,

worin

$\text{R}^{38}$  und  $\text{R}^{39}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

20  $\text{R}^{32}$  Wasserstoff, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$\text{R}^{33}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder eine Gruppe der Formel  $\text{---NR}^{40}\text{R}^{41}$  bedeutet,

worin

25  $\text{R}^{40}$  und  $\text{R}^{41}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{38}$  und  $\text{R}^{39}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,  $h$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

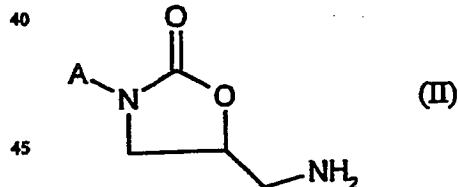
$\text{R}^{34}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

$\text{R}^{35}$  und  $\text{R}^{36}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 oder

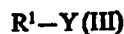
$\text{R}^1$  für Cyano oder für Thienyl, Thiazolyl, Isoxazolyl oder Pyrazolyl steht, die gegebenenfalls auch über eine N-Funktion bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Benzyl, Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und deren Salze.

35 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



40 in welcher

50 A die oben angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



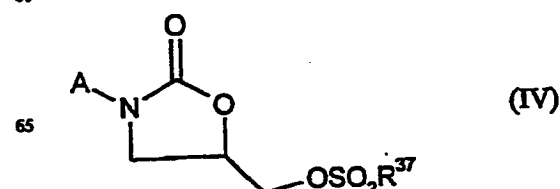
55 in welcher

$\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat, und

Y in Abhängigkeit von  $\text{R}^1$  für Wasserstoff, Halogen oder für  $\text{C}_1\text{---C}_4$  geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Oxyalkoxycarbonyl steht, oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

60



65



in welcher  
 A die oben angegebene Bedeutung hat,  
 $R^{37}$  für  $C_1-C_4$ -Alkyl steht,  
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

5

$NH_2-R^{1'}$  (V)

in welcher  
 $R^{1'}$  für einen der oben unter  $R^1$  aufgeführten Heterocyclen steht,  
 oder mit Ethyldithioacetat in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,  
 und im Fall der S-Oxide eine Oxidation nach üblicher Methode durchführt,  
 und gegebenenfalls weitere Substituenten oder bereits vorhandene funktionelle Gruppen nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Alkylierung, Redoxreaktionen, Substitutionsreaktionen und/oder Verseifungen oder Ein- und Abbau von Schutzgruppen, einführt bzw. derivatisiert.

10

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

15

20

25

30

35

40

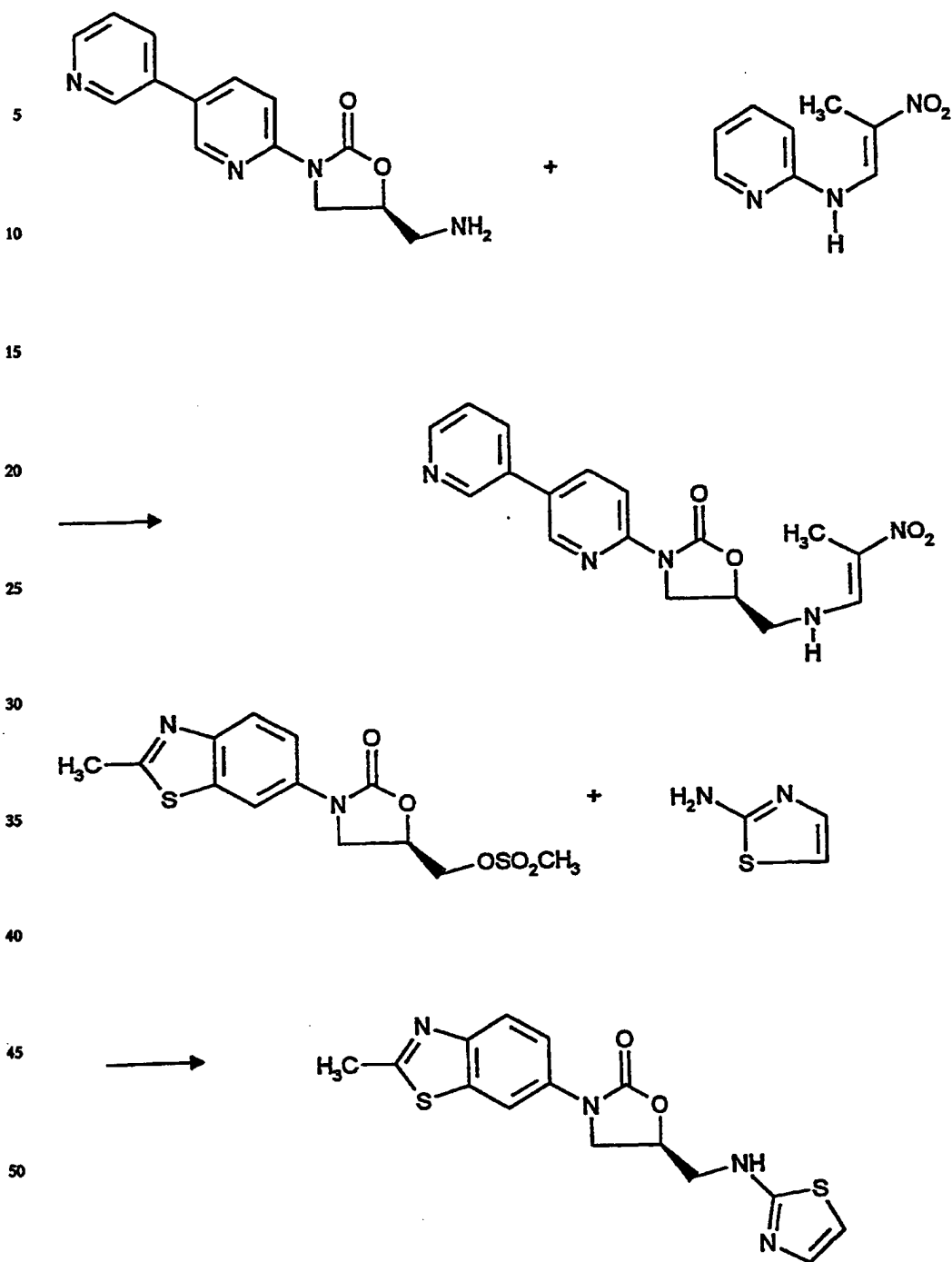
45

50

55

60

65



Als Lösemittel eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert. Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder organische Amine wie Ethyldiisopropy-

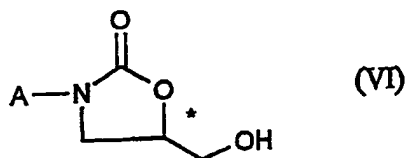
lamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (IV) eingesetzt.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

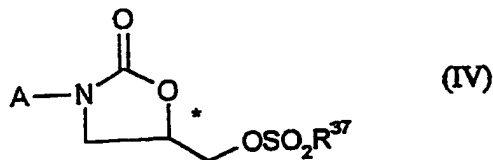
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (V) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

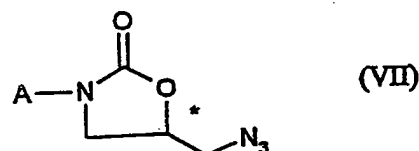


in welcher

A und R<sup>37</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>–O)<sub>3</sub>–P oder PPh<sub>3</sub>, vorzugsweise (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine überführt.

Als Lösemittel eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert-Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) eingesetzt.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Reduktion der Azide erfolgt mit  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$  und Salzsäure.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-50^\circ\text{C}$  bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+90^\circ\text{C}$ .

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

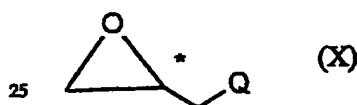
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (VII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind teilweise neu und können hergestellt werden, indem man [D] Verbindungen der allgemeinen Formeln (VIII) oder (IX)

15  $\text{A}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  (VIII) oder  $\text{A}-\text{CO}-\text{N}_3$  (IX)

in welchen

20 A die oben angegebene Bedeutungen hat,  
mit Lithiumbromid/ $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{P}(\text{O})$  und Epoxiden der allgemeinen Formel (X)



in welcher

30 Q für  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Acyloxy steht,  
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base

umsetzt,

durch eine typische Esterverseifung oder durch eine typische Umesterung die Hydroxyfunktion freisetzt,  
oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

35  $\text{A}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{X}$  (XI)

in welcher

40 A die oben angegebene Bedeutung hat

und

X für eine typische Schutzgruppe, vorzugsweise Benzyl steht,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, beispielsweise Lithiumalkylen oder Lithium-N-alkyl- oder Lithium-N-silylalkylamiden, vorzugsweise N-Butyllithium, mit Epoxiden der allgemeinen Formel (X) umgesetzt,

oder

45 zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) durch Abspaltung von Stickstoff in Alkoholen in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIa)

$\text{A}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Y}$  (XIa)

50 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

und

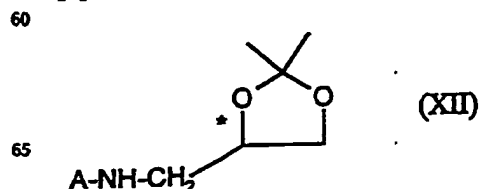
Y für geradkettiges oder verzweigtes  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkyl, vorzugsweise n-Butyl steht,

überführt,

55 und in einem zweiten Schritt wie unter [D] beschrieben in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Lithium-N-alkyl- oder N-Silylalkylamiden oder n-Butyllithium und Epoxiden der allgemeinen Formel (X) umgesetzt,

oder

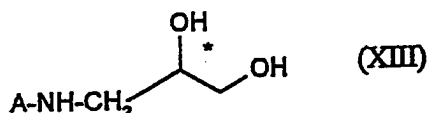
[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,  
entweder direkt mit Säuren und Kohlensäurediethylester  
umsetzt,

oder zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) mit Säuren die Verbindungen  
der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher A die oben angegebene Bedeutung hat,  
herstellt,

und anschließend in Anwesenheit eines Hilfsmittels in inerten Lösemitteln cyclisiert.

Als Lösemittel eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert.-Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat, oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithium-alkyle wie n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (X) und (XI) eingesetzt.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das Verfahren [D] erfolgt bevorzugt in Xylol oder Dichlorbenzol, gegebenenfalls in Gegenwart von Triethylamin, unter Rückfluß.

Die basenkatalysierte Umesterung wird mit einem der oben aufgeführten Alkohole, vorzugsweise Methanol, in einem Temperaturbereich von  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat. Bevorzugt ist Cäsiumcarbonat.

Das Verfahren [E] erfolgt in einem der oben aufgeführten Ether mit Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamiden, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid, vorzugsweise in Tetrahydrofuran und Lithium-bis-trimethylsilylamid oder n-Butyllithium, in einem Temperaturbereich von  $-100^{\circ}\text{C}$  bis  $+20^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-75^{\circ}\text{C}$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Für das Verfahren [F] eignen sich für den 1. Schritt vorzugsweise die oben aufgeführten Alkohole, im Falle der anschließenden Cyclisierung Tetrahydrofuran.

Als Basen für die Cyclisierung eignen sich vorzugsweise die oben aufgeführten Lithium-N-silylalkylverbindungen oder n-Butyllithium. Besonders bevorzugt ist n-Butyllithium.

Der erste Reaktionsschritt wird bei der Siedetemperatur des entsprechenden Alkohols, die Cyclisierung in einem Temperaturbereich von  $-70^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur durchgeführt.

Die Cyclisierung [F] wird in Anwesenheit eines Hilfsmittels und/oder Anwesenheit einer Säure durchgeführt.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1–6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure. Besonders bevorzugt ist Salzsäure.

Die Säure wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) eingesetzt.

Als Hilfsmittel eignen sich die üblichen Reagenzien wie Phosgen, Carbonyldiimidazol oder Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäuretrichlormethylester. Bevorzugt sind Carbonyldiimidazol, Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäuretrichlormethylester.

Als Lösemittel eignen sich die oben aufgeführten Halogenkohlenwasserstoffe. Bevorzugt ist Methylenchlorid.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) sind größtenteils neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispiels-

weise hergestellt werden, indem man die entsprechenden Amine mit Chlorameisensäuretrichlorethylester in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Xylol bei Rückflußtemperatur umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man ausgehend von den entsprechenden Carbonsäuren entweder mit Chlorameisensäureisobutylester/Aceton, Natriumazid/Wasser oder mit Diphenylphosphorylazid/Tetrahydrofuran oder mit Xylol oder Methylenchlorid in Gegenwart einer der oben angegebenen Basen, vorzugsweise Triethylamin, bei  $-10^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) und (XIa) sind teilweise bekannt oder neu und können entweder durch Abspaltung von Stickstoff aus den entsprechenden Carbonsäureaziden und Umsetzung mit den entsprechenden Alkoholen oder durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Chlorameisensäureestern, vorzugsweise Chlorameisensäurebenzylester in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem Temperaturbereich von  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $200^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ , hergestellt werden.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfungssubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils doppelter Verdünnung abfallende Konzentrationen des Wirkstoffes enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtskulturen der Erreger verwendet, die zuvor so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca.  $10^4$  koloniebildende Partikel enthielt. Die beimpften Agarplatten wurden bei  $37^{\circ}\text{C}$  bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert ( $\mu\text{g/ml}$ ) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachstum zu erkennen war.

MHK-Werte ( $\mu\text{g/ml}$ )

Bsp.- Nr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neuman n	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
11	0.5	0.5	0.25	0.25	>64	>64	>64
12	1	1	1	0.5	>64	>64	>64
13	0.25	0.25	0.25	$\leq$ 0.125	>64	>64	>64
14	1	1	1	0.5	>64	>64	>64
15	0.25	0.5	0.25	$\leq$ 0.125	>64	>64	>64
20	0.25	0.25	0.25	$\leq$ 0.125	64	>64	>64
23	0.25	0.5	0.5	0.25	>64	>64	>64
26	< 0.125	0.25	0.25	$\leq$ 0.125	>64	>64	>64
42	< 0.125	>0.125	>0.125	< 0.125	64	64	>64
43	0.5	0.5	0.5	0.5	>64	>64	>64

Für schnellwachsende Mykobakterien wurde die MHK-Bestimmung in Anlehnung an die von Swenson beschriebene Methode der Bouillon Mikrodilution durchgeführt [vgl. J.M. Swenson, C. Thornberry, U.A. Silcox, Rapidly growing mycobacteria. Testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 22, 186—192 (1982)].

Abweichend davon war das mit 0,1 Vol.% Tween 80 versetzte Hirn-Herzextrakt Medium.

Die verwendeten Mykobakterienstämme wurden von der DSM (Dt. Sammlung von Mikroorganismen, Braunschweig) bezogen. Sie wurden in einer feuchten Kammer bei  $37^{\circ}\text{C}$  bebrütet.

Die MHK-Werte wurden nach 2–4 Tagen abgelesen, wenn die präparatfreien Kontrollen durch Wachstum trüb waren. Der MHK-Wert definiert sich als die niedrigste Präparatkonzentration, die makroskopisch sichtbares Wachstum völlig inhibiert.

MHK-Werte: *Mycobacterium smegmatis*

Stamm:	DSM 43061	DSM 43078
Inoculum [ml]	2,20E+04	4,20E+04
Bsp.-Nr.		
12	8	4
13	2	1
14	8	4
15	1	0.5
20	0.25	0.25
Isoniazid	4	2
Strepto-mycin	4	4

MHK-Bestimmung mit *Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae* Stamm PI 1428 wurde unter aeroben Bedingungen in PPLO-Medium, dem 1% Glukose, 2,5% Hefeextrakt, 20% Pferdeserum (donor horse serum) und 0,002% Phenolrot zugegeben wurde gezüchtet. MHK-Bestimmungen wurden in Anlehnung an die von ter Laak u. Mitarbeitern beschriebene Methode der Reihemikrodilution in Flüssigmedium durchgeführt (E. A. ter Laak, A. Pijpers, J.H. Noordergraaf, E. Schoevers, J.H.M. Verheijden: Comparison of Methods for in vitro Testing of Susceptibility of Porcine *Mycoplasma* Species to Antimicrobial Agents; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 35, 228–233 (1991)). Zum Zeitpunkt des beginnenden Farbumschlags des Mediums der präparatfreien Kontrolle von rot nach gelb wurden 10 Vol% Alamar Blau zugegeben. Die Inkubation bei 37°C wurde für ca. 10 Stunden fortgesetzt und die MHK als der Wert definiert, bei dem das Medium mit der kleinsten Präparatkonzentration unverändert blau blieb.

Bsp.-Nr.	MHK (µg / ml)
12	2
13	2
14	8
23	4

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Bakterien sowie *Mycobacterien*, *Haemophilus Influenzae*, anaerobe Keime für schnellwachsende Mykobakterien auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

15 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

#### Anhang zum experimentellen Teil

25

#### Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie

- I Dichlormethan : Methanol
- II Toluol : Ethylacetat
- 30 III in Acetonitril : Wasser
- IV Ethylacetat
- V Petrolether : Ethylacetat
- VI  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH :  $\text{NH}_3(\text{aq})$
- VII  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH

35

#### Abkürzungen

- Z Benzyloxycarbonyl
- Boc tert.Butoxycarbonyl
- 40 DMF Dimethylformamid
- Ph Phenyl
- Me Methyl
- THF Tetrahydrofuran
- CDI Carbonyldiimidazol
- 45 DCE Dichlorethan

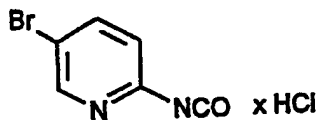
#### Ausgangsverbindungen

##### Beispiel I

50

##### 5-Brom-2-isocyanato-pyridin Hydrochlorid

55



60 Zu einer gerührten Lösung von 100 g (0,58 mol) 2-Amino-5-brompyridin in 400 ml 1,2-Dichlorethan tropft man in der Siedehitze 78,0 ml (0,64 mol) Chlorameisensäuretrichlorethylester. Nach der Zugabe wird 2h im Rückfluß gekocht, dann darf sich das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit 100 ml 1,2-Dichlorethan gut gewaschen und im Hochvakuum über Natriumhydroxid getrocknet. Man erhält 98,3 g (72%) der Titelverbindung als gelben Feststoff.

65 Schmp.: 248—254° C (Zers.)

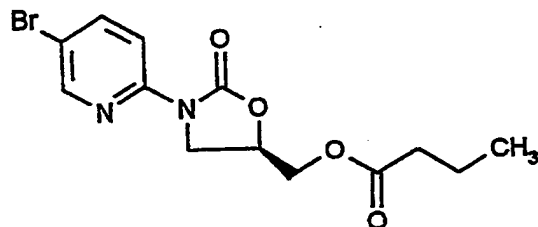
$R_f = 0,23$  (Ethylacetat)

MS (EI)  $m/z = 198$  (M)<sup>+</sup>



## Beispiel II

(5R)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-butyryloxy-methyl-oxazolidin-2-on



Eine Suspension von 2,17 g (25 mmol) Lithiumbromid und 5,46 g (25 mmol) Tributylphosphinoxid in 73 ml Xylol wird 1 h am Wasserabscheider gekocht. Dazu wird in der Siedehitze ein Gemisch von 58,5 ml (0,42 mol) Triethylamin und 66,6 g (0,42 mol) (R)-Glycidylbutyrat getropft. Gleichzeitig werden innerhalb von 20 min 98,2 g (0,42 mol) der Verbindung aus Beispiel I portionsweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h unter Rückfluß nachgerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und dampft das Lösemittel im Vakuum ab. Nach Chromatographie des Rückstands an 1 kg Kieselgel (Toluol : Ethylacetat 95 : 5) erhält man 37,9 g (26%) der Titelverbindung als Öl.

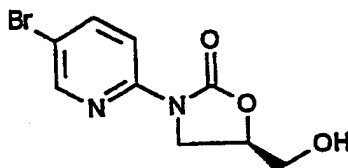
$R_f = 0,43$  (Toluol : Ethylacetat 4 : 1)

MS (FAB)  $m/z = 343$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 0,81$  (t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,5 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 2,29 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 3,91 (dd,  $J = 7$  Hz, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd,  $J = 9$  Hz, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,97 (m, 1H, H-5); 8,08 (d,  $J = 1$  Hz, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,50 (d,  $J = 1$  Hz, pyridyl H-6).

## Beispiel III

(5R)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



Eine Lösung von 19,6 g (57,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in 125 ml wasserfreiem Methanol wird mit 185 mg (0,57 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand wird mit 30 ml Ether verrührt. Der Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit 25 ml Wasser und 5 ml Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 10,73 g (69%) der Titelverbindung als helle Kristalle.

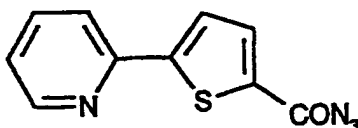
Schmp.: 0,09 (Toluol : Ethylacetat 4 : 1)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>)  $m/z = 273$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta = 3,68$  (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O); 3,87 (dd,  $J = 4,9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O); 4,06 (dd,  $J = 7, 10$  Hz, 1H, H-4 trans); 4,26 (dd,  $J = 9, 10$  Hz, 1H, H-4 cis); 4,75 (m, 1H, H-5); 7,92 (dd,  $J = 1,5$  Hz, 10 Hz, 1H, Pyridyl H-3); 8,12 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, Pyridyl H-4); 8,40 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, Pyridyl H-6).

## Beispiel IV

5-(2-Pyridyl)-thiophen-2-carbonsäureazid



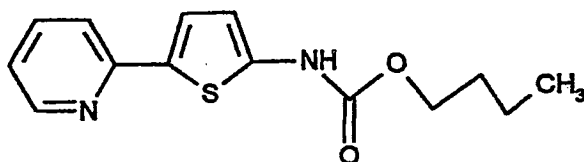
20 g (97,45 mmol) 5-(2-Pyridyl)-thiophen-2-carbonsäure werden in 200 ml Aceton gelöst, mit 15,94 ml (115 mmol) Et<sub>3</sub>N versetzt und auf 0°C gekühlt. Zu der so erhaltenen Reaktionslösung tropft man langsam unter

Rühren eine Lösung von 14,85 ml (115 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 88 ml Aceton. Nach 1 h bei 0°C tropft man eine Lösung von 9,5 g (146 mmol) Natriumazid in 44 ml Wasser zu, rührt 1 h bei 0°C nach und läßt auf Raumtemperatur kommen. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gekippt und abgesaugt und so weiter umgesetzt.

5 Ausbeute: 21 g wasserfeuchtes Pulver.

#### Beispiel V

##### 5-(2-Pyridyl)-butyloxycarbonylamino-thiophen



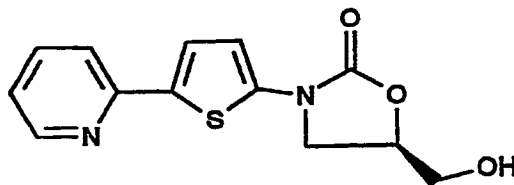
20 21 g der Verbindung aus Beispiel IV werden portionsweise in 400 ml siedendes n-Butanol eingetragen. Nach beendeter Gasentwicklung wird 15 min unter Rückfluß nachgerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird eingeeengt, der Rückstand mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 50°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 18,8 g (75% d.Th.)

25 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 10,8 (s, 1H); 8,45 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,68 – 7,85 (m, 2H); 7,5 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,1 – 7,2 (m, 1H); 6,57 (d, J = 5 Hz, 1H); 4,14 (t, J = 7 Hz, 2H); 1,62 (q, J = 7 Hz, 2H); 1,39 (h, J = 7 Hz, 2H); 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H).

#### Beispiel VI

##### (5R)-3-(5-(2-Pyridyl)-thien-2-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



45 18,8 g (68 mmol) der Verbindung aus Beispiel V werden in 190 ml absolutem THF gelöst, mit 10 mg 1,10-Phenanthrolin-Hydrat versetzt und auf -70°C gekühlt. Nun werden langsam ca. 27 ml 2,5 N n-Butyllithium-Lösung in Hexan bis zum Farbumschlag nach rot zugetropft. Anschließend werden 9,6 ml (68 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Methylenechlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 15,3 g (81,5% d.Th.)

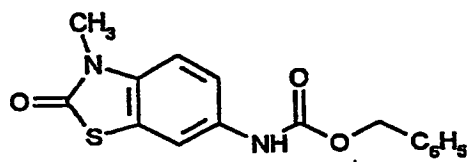
50 R<sub>f</sub> = 0,06 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 100 : 3)

Smp.: 191°C

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8,45 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,7 – 7,9 (m, 2H); 7,6 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,15 – 7,25 (m, 1H); 6,58 (d, J = 5 Hz, 1H); 5,28 (t, J = 7 Hz, 1H); 4,77 – 4,9 (m, 1H); 4,13 (dd, J = 10 Hz, 9 Hz, 1H); 3,86 (dd, J = 10 Hz, 6 Hz, 1H); 3,55 – 3,78 (m, 2H).

#### Beispiel VII

##### 6-(Benzyloxycarbonylamino)-3-methyl-2-benzothiazolinon



1,76 g (8,12 mmol) 6-Amino-3-methyl-2(3H)-benzothiazolin-hydrochlorid in 17 ml Wasser, 14 ml THF und 17 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung werden bei 0°C tropfenweise mit 1,3 ml (9,10 mmol) Chlor-ameisensäurebenzylester versetzt.

Nach 1 h werden 120 ml Wasser hinzugegeben, das THF im Vakuum abgezogen, der Niederschlag abgesaugt, dreimal mit Wasser, zweimal mit Petrolether gewaschen und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 2,44 g (96%)

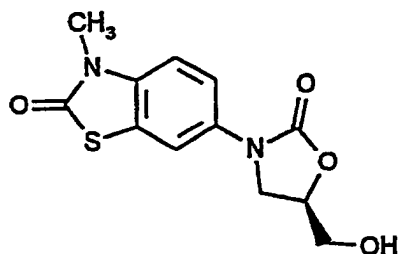
Smp.: 183°C

R<sub>f</sub> (II, 7 : 3) = 0,39

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,77 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,23–7,45 (m, 6H, Ph), 7,22 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 5,15 (s, 2H); 3,38 (s, 3H—CH<sub>3</sub>).

#### Beispiel VIII

(5R)-3-[3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl]-5-(hydroxymethyl)-oxazolidin-2-on



#### Methode A

26,76 g (85,12 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII werden in 400 ml THF gelöst, mit 10 mg 1,10-Phenanthrolin-Hydrat versetzt und auf -70°C gekühlt. Nun werden langsam ca. 34 ml 2,5 N n-Butyllithium-Lösung in Hexan bis zum Farbumschlag nach rot zugetropft. Anschließend werden 12 ml (85,12 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft. Man läßt auf RT kommen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und zieht im Vakuum das THF ab. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 17,93 g (75%)

Smp.: 166°C

R<sub>f</sub> (II, 1:1) = 0,09

MS (EI): m/z = 280 (M<sup>+</sup>)

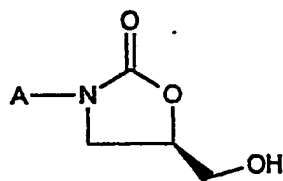
<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,80 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,60 (dd, J = 6, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 5-H); 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzthiazolinon 4-H); 5,23 (t, J = 6 Hz, 1H, OH); 4,62–4,80 (m, 1H, 5-H); 4,10 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,85 (dd, J = 9, J = 5 Hz, 1H, 4-H); 3,48–3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 3,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Methode B

9,3 g (0,03 mol) der Verbindung aus Beispiel VII werden in 150 ml THF gelöst und auf -70°C gekühlt. Anschließend werden 4 ml (0,01 mol) 2,5 M n-Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft. Danach werden gleichzeitig langsam nochmals 8 ml (0,02 mol) n-Butyllithium und 4,23 ml (0,03 mol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt drei Stunden nach. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Methode A beschrieben. Ausbeute: 6 g (72%).

Analog den Vorschriften der Beispiele I bis VIII werden die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen dargestellt:

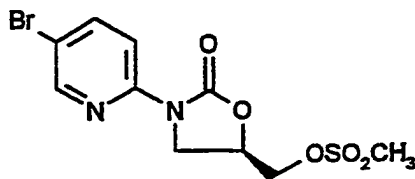
Tabelle I



Bsp.-Nr.	A	Smp. (°C)	R <sub>f</sub> / Laufmittel (Verhältnis)	Ausbeute (% d.Th.)
IX		162	-	63
X		209 u.Z.	-	61
XI		185	-	71
XII		188	0,52, I (9:1)	76
XIII		144	0,32, I (95:5)	78
XIV		158	0,29, II (1:1)	28
XV		166	0,09, II (1:1)	82
XVI		-	0,05, II (1:1)	57
XVI		132	-	79
XVII		165	0,1, V (1:4)	45
XVIII		156	0,24, V (4:1)	67
XIX		109	-	24
XX		-	0,47, II (1:1)	68
XXI		-	0,05, II (1:1)	57
XXII		200 u.Z.	-	98

## Beispiel XXIII

(5R)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on



Eine auf 0°C gekühlte, gerührte Lösung von 10,5 g (38,44 mmol) der Verbindung aus Beispiel III und 6,40 ml (46,14 mmol) Triethylamin in 36 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam mit 3,27 ml (42,28 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 10 min. bei 0–5°C nach und rührt das Gemisch in 50 ml Eiswasser ein. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 20 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 20 ml Eiswasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Ether verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 12,8 g (95%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

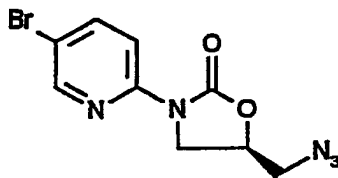
Schmp.: 138–138,5°C

R<sub>f</sub> = 0,65 (Dichlormethan : Methanol 95 : 5)MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 351 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 3,25 (s, 3H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,91 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,27 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,09 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,52 (s, 1H, Pyridyl H-6).

## Beispiel XXIV

(5R)-3-1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on



Eine gerührte Lösung von 12,5 g (35,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII in 48 ml wasserfreiem DMF wird mit 3,01 g (46,28 mmol) Natriumazid versetzt und 3 h bei 70°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und rührt in 100 ml Eiswasser ein. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit 50 ml Wasser und 20 ml Petrolether gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 10,1 g (95%) der Titelverbindung als helle Kristalle.

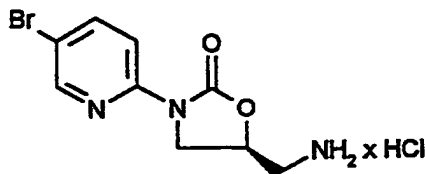
Schmp.: 64–67°C

R<sub>f</sub> = 0,63 (Toluol : Ethylacetat 2 : 3)MS (DCI, NH<sub>3</sub>) m/z = 298 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 3,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 3,87 (dd, J = 6, 8 Hz, 1H, H-4 trans); 4,22 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H, H-4 cis); 4,92 (m, 1H, H-5); 8,08 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,51 (s, 1H, Pyridyl H-6).

## Beispiel XXV

(5S)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on Hydrochlorid



Eine gerührte Lösung von 10,1 g (33,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIV in 16,5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird auf 50°C erwärmt. Man tropft langsam 4,68 ml (4,70 mmol) Trimethylphosphit zu (Gasentwicklung) und

rührt nach beendeter Zugabe nach 2 h bei 90°C nach. Nun tropft man 6,6 ml 6 N HCl zu und rührt nochmals 2 h bei 90°C nach. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, trennt den Niederschlag durch Filtration ab, wäscht mit 2 x 10 ml 1,2-Dimethoxyethan und trocknet im Hochvakuum über NaOH. Man erhält 8,9 g (85%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 260–262°C

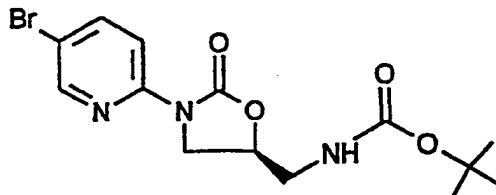
R<sub>f</sub> = 0,53 (Acetonitril : Wasser 4 : 1)

MS (EI) m/z = 271 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 3,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 3,93 (dd, J 7, 9 Hz, 1H, H-4 trans); 4,28 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H, H-4 cis); 5,00 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,5 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, Pyridyl H-6).

#### Beispiel XXVI

((5S)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-((tert-butyl)oxy)carbonyl)aminomethyl-oxazolidin-2-on



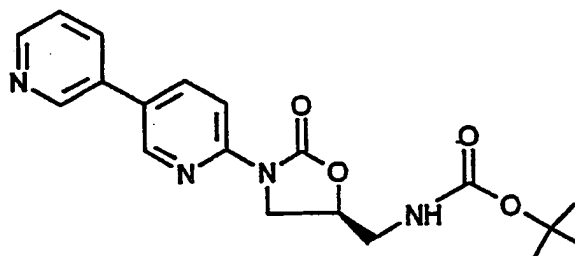
Man suspendiert 4,7 g (15 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXV in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Anschließend fügt man 2,2 ml (16 mmol) Triethylamin zu, wobei eine Lösung entsteht. Man kühlt auf 0°C ab. Nun addiert man 3,5 g (16 mmol) Boc-Anhydrid so zu, daß die Temperatur +5°C nicht übersteigt und läßt bei Raumtemperatur über Nacht nachrühren. Man wäscht die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und engt ein. Man erhält 5,4 g (97% d.Th.) des Produktes als weißen Feststoff.

Fp.: 184°C

R<sub>f</sub>-Wert (Petrolether : Essigester = 10 : 4) = 0,30

#### Beispiel XXVII

((5S)-3-(5-[3-Pyridyl]-pyridin-2-yl)-5-((tert-butyl)oxy)carbonyl)aminomethyloxazolidin-2-on



Unter Argon legt man 5,3 g (14,24 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVI und 2,81 g Diethyl-(3-pyridyl)-boran in 100 ml abs. THF vor. Man addiert eine Lösung von 0,5 g (0,43 mmol) [(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd] in 90 ml THF und 4,9 ml (9,83 mmol) 2 M Natriumcarbonatlösung. Man läßt den Ansatz 5 Tage bei Rückfluß rühren. Nach dem Abkühlen auf RT gibt man 10 g Kieselgur zu und engt ein. Der Rückstand wird auf eine mit Kieselgel gefüllte Säule aufgetragen und mit Essigester eluiert.

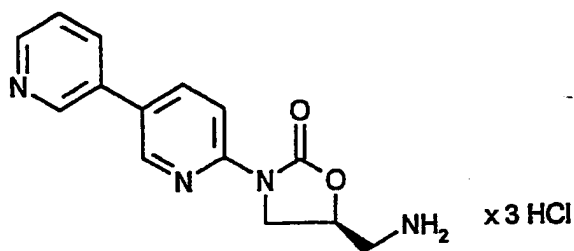
Man erhält 4 g (76% d.Th.) der Titelverbindung

Fp.: 163°C

R<sub>f</sub>-Wert = 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 100 : 5)

## Beispiel XXVIII

(5S)-3-(5-[3-Pyridyl]-pyridin-2-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on Trihydrochlorid



3,8 g (10,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVII werden in 25 ml Dioxan suspendiert. Man addiert 32,1 ml einer 4 M HCl-Lösung in Dioxan und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt ein und rührt den Rückstand mit Ether aus. Anschließend wird der Feststoff durch eine Fritte abgesaugt und mit Ether nachgewaschen. Man trocknet am Hochvakuum und erhält 3,7 g (95% d.Th.) der Titelverbindung.

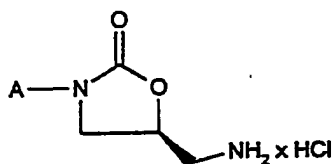
Fp.: > 250°C

MS (EI): 271 ( $M^+$ ), 172

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 9,35 (sb, 1H); 8,93 (m, 3H); 8,6 (breit, 3H); 8,42 (dd,  $J$  = 9,  $J$  = 3, 1H); 8,24 (d,  $J$  = 9, 1H); 8,11 (dd,  $J$  = 7,5,  $J$  = 6,5, 1H); 6,7 – 5,3 (breit, 2H); 5,06 (m, 1H); 4,38 (tr,  $J$  = 10, 1H); 4,03 (dd,  $J$  = 10,  $J$  = 7,5, 1H); 3,29 (m, 2H).

Analog den Vorschriften der Beispiele XXIII bis XXVIII wurden die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle II



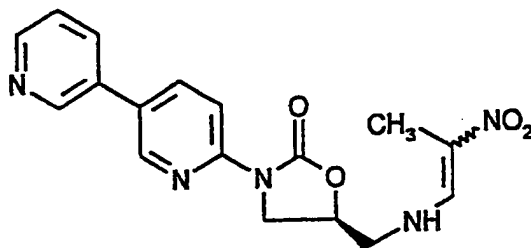
Bsp.-Nr.	A	Smp. (°C)	R <sub>f</sub> / Laufmittel (Verhältnis)	Ausbeute (% d.Th.)
XXIX		-	-	95
XXX		-	-	87
XXXI		-	-	94
XXXII		-	-	94
XXXIII		303	0,19, III (9:1)	94
XXXIV		-	0,21, III (9:1)	75
XXXV		273	0,24, III (4:1)	75
XXXVI		259 u.Z.	0,09, III (9:1)	75
XXXVII		264 u.Z.	0,16, III (9:1)	94
XXXVIII		272 u.Z.	0,13, III (9:1)	61
XXXIX		80	0,12, II (4:1)	87
XL		-	0,27, VI (100:10:4)	26
XLI		258 u.Z.	-	58
XLII		188	0,13, II (1:4)	80
XLIII		-	0,05, II (1:1)	57
XLIV		-	0,5, I (100:3)	79



## Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

(5S)-3-(5-[3-Pyridyl]-pyridin-2-yl)-5-(2-nitro-prop-1-en-1-yl-aminomethyl)-oxazolidin-2-on 5



Unter Argon läßt man 100 mg (0,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII (freie Base; hergestellt durch Lösen in Wasser,  $\text{NH}_3(\text{aq})$ -Zugabe bis pH 11, Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Einengen) in 1 ml DMF und gibt 200 mg (1,11 mmol) 2-(2-Nitro-prop-1-en-1-yl-amino)-pyridin zu und läßt über Nacht rühren. Man versetzt mit Wasser, extrahiert 3 x mit Essigester, wäscht die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Man engt ein und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 100 : 5). Man erhält 126 mg (96% d.Th.) der Titelverbindung. 20 25

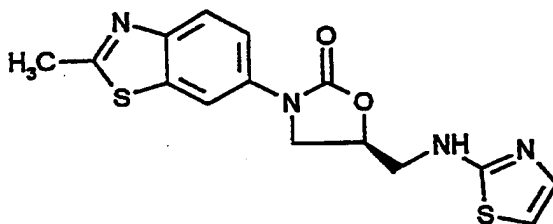
Fp.: 207°C

 $R_f$ -Wert: ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 10 : 1) 0,57MS (DCI): 356 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8,95 (d, J = 2, 1H); 8,79 (d, J = 2, 1H); 8,60 (dd, J = 5, J = 2, 1H); 8,4 – 7,9 und 7,6 – 7,4 (m, insgesamt 6H); 4,9 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,7 (m, 2H); 1,95 und 1,93 (s; insgesamt 3H). 30

## Beispiel 2

(5R)-3-(2-Methyl-benzo[4,5-d]thiazol-6-yl)-5-(2-thiazolyl-aminomethyl)-oxazolidin-2-on 35



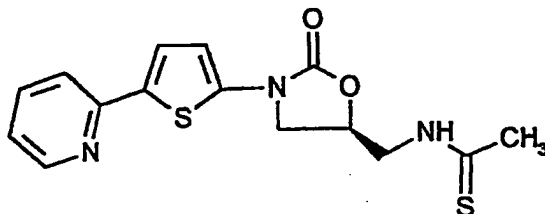
Unter Argon werden 292 mg (2,92 mmol) 2-Aminothiazol in 5 ml abs. THF vorgelegt und bei -78°C mit 1,33 ml (2,92 mmol) 2,2 M n-BuLi-Lösung versetzt. Man läßt 30 Minuten bei -78°C rühren. Man addiert 0,5 g (1,46 mmol) (5R)-3-(2-Methyl-benzo[4,5-d]thiazol-6-yl)-5-methoxysulfonyloxymethyl-oxazolidin-2-on, gelöst in 5 ml abs. THF, und läßt 1 h bei -78°C rühren. Man entfernt das Kühlbad und läßt über Nacht rühren. Man addiert  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und HCl-Lösung (auf pH 3), extrahiert mit Chloroform, trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und engt ein. Die Substanz wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 100 : 1 bis 100 : 3). Man erhält 193 mg (38% d.Th.) der Titelverbindung. 50 55

Fp.: 207°C

 $R_f$  = 0,47 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 10 : 1)

## Beispiel 3

(5R)-3-(5-(2-Pyridyl)-thien-2-yl)-5-thioacetyl-amino-methyl-oxazolidi-n-2-on



3,48 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIX werden mit 4 ml THF und 0,24 ml (1,7 mmol) Triethylamin versetzt. Zu der so erhaltenen Reaktionsmischung gibt man unter Rühren 152  $\mu$ l (1,1 mmol) Dithioessigsäureethylester und hält 24 h bei Raumtemperatur. Nach Einengen wird mit Methylenchlorid/Methanol (100 : 2) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 100 mg (36% d.Th.)

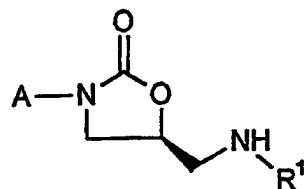
Smp.: 181°C n.Z.

R<sub>f</sub>: 0,36 (I; 100 : 5)

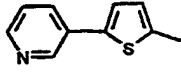
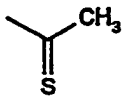
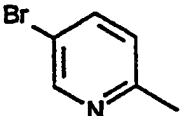
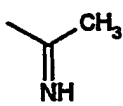
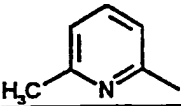
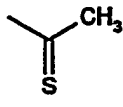
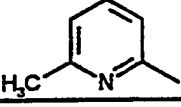
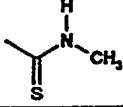
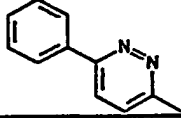
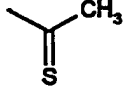
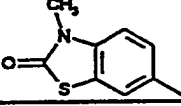
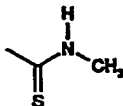
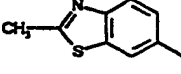
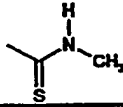
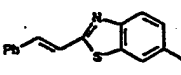
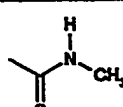
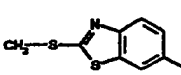
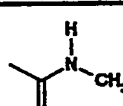
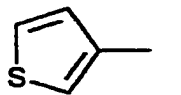
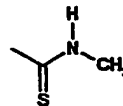
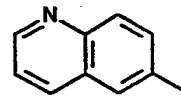
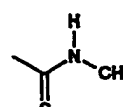
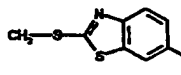
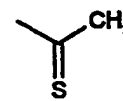
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 10,37 (br, 1H); 8,47 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,75 – 7,88 (m, 2H); 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,2 (m, 1H); 6,58 (d, J = 5 Hz, 1H); 5,03 – 5,13 (m, 1H); 4,21 (dd, J = 10 Hz, 9 Hz, 1H); 3,95 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,85 (dd, J = 10 Hz, 6 Hz, 1H); 2,45 (s, 3H).

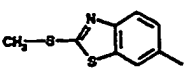
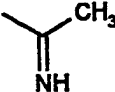
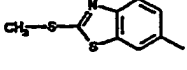
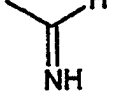
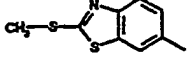
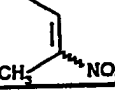
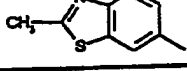
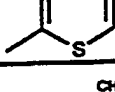
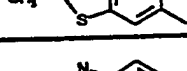
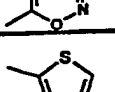
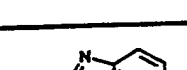
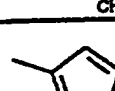
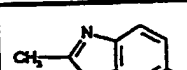
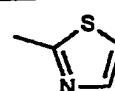
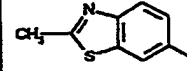
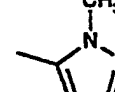
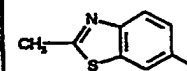
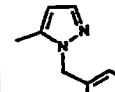

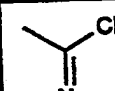
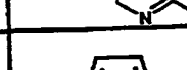
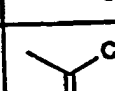
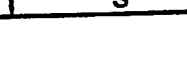

Analog den Vorschriften der Beispiele 1 bis 3 werden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

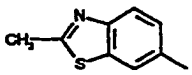
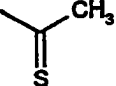
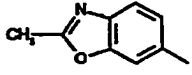
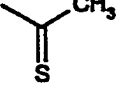
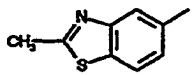
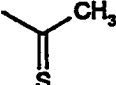
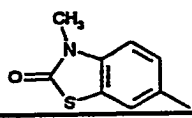
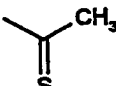
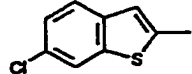
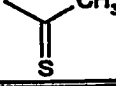
Tabelle 1



Bsp.-Nr.	A	R <sup>1</sup>	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	Ausbeute (% d.Th.)
4			160 u.Z.	0,23, I (100:5)	50
5			214 u.Z.	0,02, I (100:5)	40
6			127	0,29, I (100:5)	80
7			212 u.Z.		13
8			152	0,32, I (100:5)	79
9			137 u.Z.		25
10			143 u.Z.		99
11			142 u.Z.	0,48, I (100:5)	76
12			153	0,52, I (10:1)	24
13			159	0,57, I (10:1)	30
14				0,48, I (10:1)	5

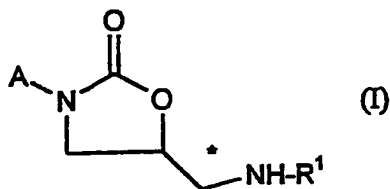
Bsp.-Nr.	A	R <sup>1</sup>	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	Ausbeute (% d.Th.)
15			160 u.Z.	0,58, I (10:1)	28
16			160	0,11, I (85:15)	54
17			-	0,11, I (97:3)	58
18			91	0,59, I (9:1)	39
19			189	0,53, I (9:1)	48
20			190	0,44, I (9:1)	63
21			160	0,48, I (9:1)	72
22			182	0,12, I (95:5)	75
23			152	0,31, I (9:1)	52
24			77	0,55, I (9:1)	70
25			115	0,51, I (9:1)	71
26			163 u.Z.	0,32, II (100:3)	38

Bsp.-Nr.	A	R <sup>1</sup>	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	Ausbeute (% d.Th.)
27			184	-	27
28			203	0,08, VI (100:5:2)	32
29			206	0,58 VII (10:1)	68
30			207	0,47, I (10:1)	38
31			211	0,34, I (100:5)	35
32			201	0,49, I (100:5)	29
33			184	0,42, I (100:5)	39
34			223	0,39, I (100:5)	18
35			214	0,29, I (100:5)	25
36			218	0,39, I (100:5)	39
37			229	0,28, I (100:5)	37
38			133 u.Z.	0,58, I (100:3)	58

Bsp.-Nr.	A	R <sup>1</sup>	Smp. (°C)	R <sub>f</sub>	Ausbeute (% d.Th.)
39			224		5
40			183		33
41			180 u.Z.	0,31, I (100:3)	45
42			203 u.Z.	0,31, I (100:3)	53
43			176 u.Z.	0,45, I (100:3)	22

## Patentansprüche

## 1. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



in welcher

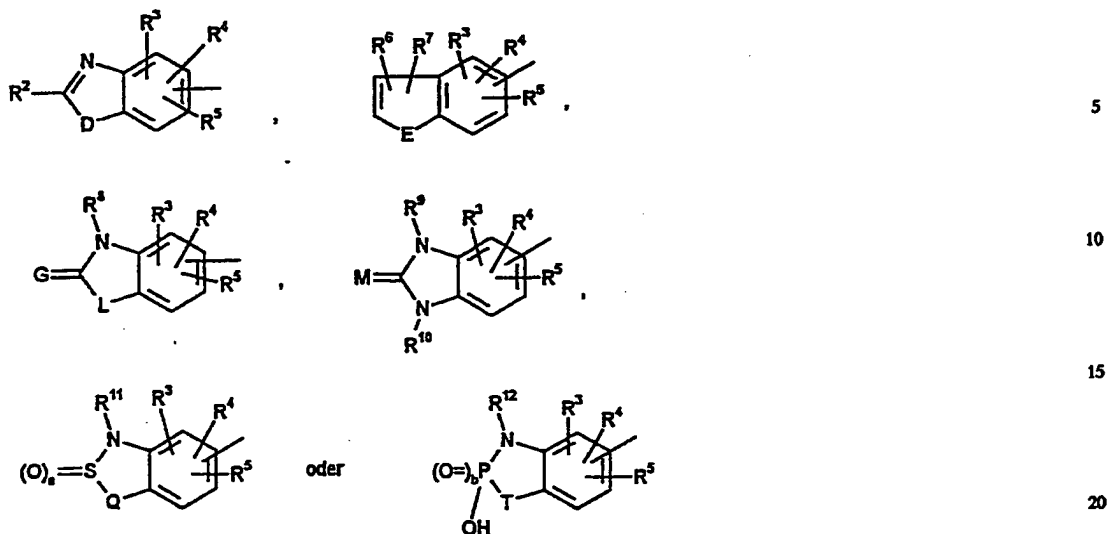
A für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der zusätzlich einen annelierten Benzol- oder Naphthylring besitzen kann, oder

für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit mindestens einem Stickstoffatom steht, oder

für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen, jeweils 6-gliedrigen, bi- oder tricyclischen aromatischen Rest mit mindestens einem stickstoffhaltigen Ring steht, oder

für  $\beta$ -Carbolin-3-yl oder für über den 6-Ring direkt gebundenes IndolizinyI steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls jeweils bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Halogen, Cyano, Mercapto, Formyl, Pyridyl, Phenyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, die ihrerseits durch Phenyl substituiert sein können, oder

für einen Rest der Formel



steht, worin

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Carboxy, Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  stehen,

worin

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyano, Trifluormethyl, Halogen, Phenyl, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(\text{CO})_c-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ , R<sup>17</sup>-N-SO<sub>2</sub>-R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>R<sup>20</sup>-N-SO<sub>2</sub>- oder R<sup>21</sup>-S(O)<sub>d</sub> substituiert ist,

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom aus der Serie N, S und/oder O bilden, der seinerseits gegebenenfalls, auch an einem weiteren Stickstoffatom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> und R<sup>20</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

d eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder TolyI bedeuten,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls Trifluormethyl, Trichlormethyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-\text{OR}^{22}$  substituiert ist,

worin

R<sup>22</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Aryl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

eine Gruppe der Formel  $-(\text{CO})_e-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^{25}-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ ,  $\text{R}^{27}\text{R}^{28}-\text{NSO}_2-$  oder  $\text{R}^{29}-\text{S}(\text{O})_f$  bedeuten,

worin

e die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung von R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

f die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

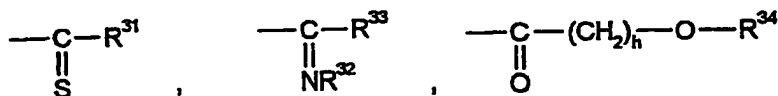
R<sup>26</sup> und R<sup>29</sup> die jeweils oben angegebene Bedeutungen von R<sup>18</sup> und R<sup>21</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

D ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel  $-\text{S}(\text{O})_g$  bedeutet,

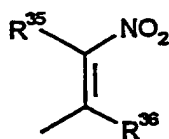
worin

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
E und L gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom bedeuten,  
G, M, T und Q gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, oder eine Gruppe  
der Formel  $-NR^{30}$  bedeuten,

5 worin  
 $R^{30}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,  
 $R^1$  für einen Rest der Formel



oder



steht, worin

$R^{31}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{38}R^{39}$  bedeutet,

worin

$R^{38}$  und  $R^{39}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{13}$  und  $R^{14}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

$R^{32}$  Wasserstoff, Cyano, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{33}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{40}R^{41}$  bedeutet,

worin

$R^{40}$  und  $R^{41}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{13}$  und  $R^{14}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

$R^{34}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

$R^{35}$  und  $R^{36}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

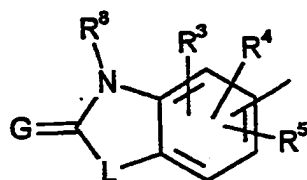
oder

$R^1$  für Cyano oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls auch über eine N-Funktion, bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Benzyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, als reine Stereoisomere oder als Stereoisomerengemisch, und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

A für jeweils über ein Kohlenstoffatom gebundenes Chinolyl, Benzothiophen, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Pyridyl, Pyridazyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Pyridyl, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, oder für einen Rest der Formel



steht, worin

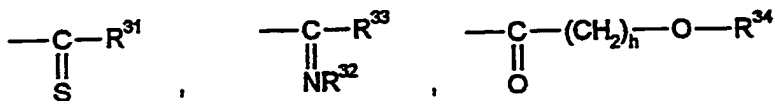
G ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

L ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

$R^8$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,



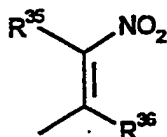
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeuten,  
R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel



5

10

oder



15

steht, worin

R<sup>31</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder eine Gruppe der Formel  $\text{---NR}^{38}\text{R}^{39}$  bedeutet,

20

worin

R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

R<sup>32</sup> Wasserstoff, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>33</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder eine Gruppe der Formel  $\text{---NR}^{40}\text{R}^{41}$  bedeutet,

25

worin

R<sup>40</sup> und R<sup>41</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R<sup>34</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R<sup>35</sup> und R<sup>36</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R<sup>1</sup> für Cyano oder für Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl oder Pyrazolyl steht, die gegebenenfalls, auch über eine N-Funktion, bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Benzyl, Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, als reine Stereoisomere oder als Stereoisomerengemisch, und deren Salze.

35

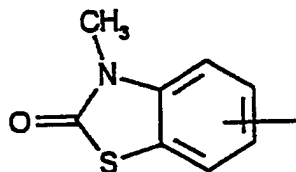
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

40

in welcher

A für jeweils über ein Kohlenstoffatom gebundenes Chinolyl, Benzothiophen, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Pyridyl, Pyridazyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Pyridyl, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, oder für einen Rest der Formel

45



50

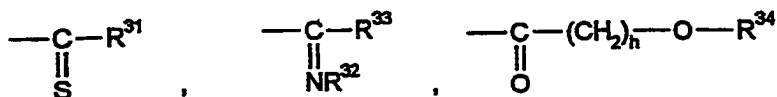
55

steht,

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel

60

65



5

10

oder



15

steht, worin

R<sup>31</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder eine Gruppe der Formel —NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup> bedeutet,

worin

R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

20

R<sup>32</sup> Wasserstoff, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>33</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder eine Gruppe der Formel —NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup> bedeutet,

worin

25

R<sup>40</sup> und R<sup>41</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R<sup>34</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

30

R<sup>35</sup> und R<sup>36</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R<sup>1</sup> für Cyano oder für Thienyl, Thiazolyl, Isoxazolyl oder Pyrazolyl steht, die gegebenenfalls auch über eine N-Funktion bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Benzyl, Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

35

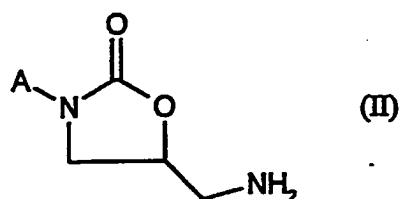
als reine Stereoisomere oder als Stereoisomerengemisch,

und deren Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

40



45

50

in welcher

A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

55

R<sup>1</sup>—Y (III)

in welcher

R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und

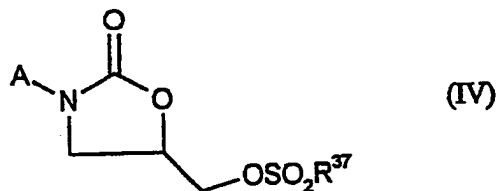
60

Y in Abhängigkeit von R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Halogen oder für C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Oxyalkoxycarbonyl steht,

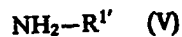
oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

65



in welcher  
 A die oben angegebene Bedeutung hat,  
 $R^{37}$  für  $C_1-C_4$ -Alkyl steht,  
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher  
 $R'$  für einen der oben unter  $R^1$  aufgeführten Heterocyclen steht,  
 oder mit Ethyldithioacetat in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,  
 und im Fall der S-Oxide eine Oxidation nach üblicher Methode durchführt,  
 und gegebenenfalls weitere Substituenten oder bereits vorhandene funktionelle Gruppen nach üblichen  
 Methoden einführt bzw. derivatisiert,  
 und gegebenenfalls die Stereoisomere nach üblichen Methoden trennt.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von  
 Krankheiten.

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von  
 Arzneimitteln.

7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**